

## Возможности нелекарственной коррекции климактерических нарушений у женщин с метаболическим синдромом: фокус на протромбогенный потенциал крови и провоспалительный статус

Бериханова Р. Р.<sup>1,2</sup>, Миненко И. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить динамику показателей гемостаза, маркеров системного воспаления на фоне нелекарственной коррекции климактерических нарушений у женщин с метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** 330 женщин 45-50 лет с МС и климактерическими расстройствами разделены на 5 групп. Базовое лечение применяли все женщины. В основной группе и группах сравнения в лечебную программу включались: лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, перорально поливитамины и минералы, а также физические факторы в различных комбинациях (вибротерапия, хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия). Определяли в динамике концентрацию фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), параметры гемостаза.

**Результаты.** Через 6 мес. применения всех лечебных комплексов с физиотерапией у пациенток с климактерическим синдромом легкой степени тяжести отмечено достоверное увеличение уровня международного нормализованного отношения (МНО) с 0,99 до 1,04, регресс уровня фибриногена на 14,6-15,4%, СРБ на 16,3-20,5% ( $p < 0,05$ ). У пациенток с климактерическим синдромом средней степени тяжести лучшие результаты достигнуты при использовании комплекса с полным набором всех перечисленных факторов: увеличение уровня МНО с 0,97 до 1,01, снижение уровня фибриногена на 14,6%, уровня СРБ — на 19,6% ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полиmodalные программы, включающие физиотерапию, улучшают показатели гемостаза, способствуют снижению уровня маркеров воспаления. При среднетяжелых климактерических расстройствах приоритетной является программа с одновременным использованием вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии и аэроионотерапии.

**Российский кардиологический журнал.** 2019;24(4):53–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-53-60>

**Ключевые слова:** климактерический синдром, метаболический синдром, гемостаз, физиотерапия, фибриноген, С-реактивный белок.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФБУ Центральная клиническая больница гражданской авиации, Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Бериханова Р. Р. — к.м.н., врач акушер-гинеколог; соискатель кафедры интегративной медицины, ORCID: 0000-0002-2193-5468, Миненко И. А. — д.м.н., профессор кафедры интегративной медицины, ORCID: 0000-0002-6766-8764.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rumiska07@mail.ru

КС — климактерический синдром, МНО — международное нормализованное отношение, МС — метаболический синдром, СРБ — реактивный белок, МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

Рукопись получена 27.03.2019

Рецензия получена 02.04.2019

Принята к публикации 09.04.2019



## Possibilities of non-drug correction of menopausal disorders in women with metabolic syndrome: focus on prothrombotic potential of the blood and pro-inflammatory status

Berikhanova R. R.<sup>1,2</sup>, Minenko I. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the dynamics of hemostasis, markers of systemic inflammation on the background of non-drug correction of menopausal disorders in women with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** Three hundred thirty women 45-50 years old with MS and menopausal disorders are divided into 5 groups. Basic treatment received all women. In the study group and comparison groups, the following were included in the treatment program: physiotherapy exercises, drinking balneotherapy, oral multivitamins and minerals, as well as physical factors in various combinations (vibrototherapy, chromotherapy, melotherapy, aromatherapy, aeroionotherapy). The concentration of fibrinogen, C-reactive protein (CRP), hemostasis parameters were determined in dynamics.

**Results.** After 6 months of use of all medical complexes with physiotherapy in patients with menopausal syndrome of mild severity, a significant increase in the level of international normalized ratio (INR) was observed from 0,99 to 1,04, fibrinogen level regressed by 14,6-15,4%, CRP by 16,3-20,5% ( $p < 0,05$ ). In patients with climacteric syndrome of moderate severity, the best results were achieved when using the complex with a full set of all the listed factors: an increase in the INR level from 0,97 to 1,01, a decrease in the level of fibrinogen by 14,6%, and the CRP level — by 19,6% ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** Polymodal programs, including physiotherapy, improve hemostasis, provide reducing the level of inflammatory markers. In moderate climacteric

disorders, the priority is given to the program with simultaneous use of vibrototherapy, chromotherapy, melotherapy, aromatherapy and aeroionotherapy.

**Russian Journal of Cardiology.** 2019;24(4):53–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-53-60>

**Key words:** menopausal syndrome, metabolic syndrome, hemostasis, physiotherapy, fibrinogen, C-reactive protein.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital of General Aviation, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russia.

Berikhanova R. R. ORCID: 0000-0002-2193-5468, Minenko I. A. ORCID: 0000-0002-6766-8764.

**Received:** 27.03.2019 **Revision Received:** 02.04.2019 **Accepted:** 09.04.2019

Угрожающие темпы роста распространенности метаболического синдрома (МС), ассоциированного с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определяют пристальный интерес медицинского сообщества к вопросам его диагностики, лечения и профилактики [1, 2]. Повышенный сердечно-сосудистый риск обусловлен суммарным эффектом ряда взаимосвязанных патогенетических механизмов, которые замыкаются в порочный круг: нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, дислипидемия, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, повышение протромбогенного потенциала крови [3, 4]. Обменно-эндокринные нарушения, характерные для периода инволюции репродуктивной системы у женщины, способствуют формированию менопаузального МС и усугубляют его течение. В свою очередь, исходное наличие МС при вступлении женщины в менопаузальный переход создает условия для течения климактерического периода по патологическому сценарию [5, 6]. В настоящее время первостепенная роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в коррекции как климактерических, так и метаболических расстройств, профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин не вызывает сомнений. Однако специалисты Российского общества акушеров-гинекологов (2016) рекомендуют применять МГТ у женщин с климактерическими нарушениями средней и тяжелой степени [7]. Для пациенток с расстройствами легкой степени, с наличием противопоказаний к МГТ или отказывающихся от приема гормональных препаратов не разработаны эффективные способы коррекции проявлений климакса и метаболических нарушений. Очевидна необходимость разработки немедикаментозной стратегии, ориентированной на коррекцию обменно-эндокринных расстройств, поддержание высокого качества жизни у данного контингента женщин.

Цель: изучить динамику показателей гемостаза, маркеров системного воспаления на фоне нелекарственной коррекции климактерических нарушений у женщин с МС.

### Материал и методы

Осуществлено клиническое обследование 330 женщин. Все женщины дали информированное добровольное согласие на включение в исследование. Исследование проведено согласно международным этическим требованиям, ВОЗ (правила GCP-Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» (№ 01-13 от 23.01.2013).

Методом рандомизации было сформировано 5 групп обследованных. Каждая группа разделена

на две подгруппы по уровню суммарного модифицированного менопаузального индекса (ММИ): подгруппа 1 — пациентки с климактерическим синдромом (КС) легкой степени тяжести, подгруппа 2 — пациентки с КС средней степени тяжести.

1. Основная группа — 60 женщин, у которых применяли лечебный комплекс “А”: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой (SPA-капсула)-вибротерапия, полноспектральная и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия; лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения (диетотерапия, нормализация образа жизни, повышение физической активности, прием витаминов А, Е). Подгруппа А 1 — 32 женщины, подгруппа А — 28 женщин.

2. Первая группа сравнения — 59 женщин, у которых применялся комплекс “Б”: комбинация физических факторов — вибротерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения. Подгруппа Б 1 — 30 женщин, подгруппа Б 2 — 29 женщин.

3. Вторая группа сравнения — 66 женщин, у которых применялся комплекс “В”: комбинация физических факторов — полноспектральная и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, дополнительный пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения. Подгруппа В 1 — 34 женщины, подгруппа В 2 — 32 женщины

4. Третья группа сравнения — 70 женщин, у которых использовался комплекс “Г”: поливитамины с минералами, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия на фоне стандартного лечения. Подгруппа Г 1 — 36 женщин, подгруппа Г 2 — 34 женщины.

5. Группа контроля — 75 женщин, у которых применяли комплекс “Д”: стандартное лечение, включающее диетотерапию, нормализацию образа жизни, повышение физической активности, прием витаминов А, Е. Подгруппа Д 1 — 38 женщин, подгруппа Д 2 — 37 женщин.

Группы не имели статистически достоверных различий по возрасту, социальному статусу, уровню образования, региону проживания, спектру гениальной и экстрагениальной патологии.

Критерии включения:

— женщины 45-50 лет (средний возраст  $47,2 \pm 3,2$  лет), находящиеся в периоде менопаузального перехода или ранней естественной постменопаузы (до 2 лет);

— наличие исходно МС, диагностированного согласно рекомендациям экспертов Всероссийского

научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй переосмотр, 2009);

— наличие климактерического синдрома легкой и средней степени тяжести, типичная осложненная форма (на фоне МС);

— отсутствие приема МГТ в анамнезе;

— отсутствие исходно нарушений функции щитовидной железы.

Критерии не включения:

— острые заболевания сердечно-сосудистой системы; острые воспалительные заболевания; кровотечения; злокачественные новообразования; опухоли в стадии роста; сахарный диабет.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость физических факторов; индивидуальная непереносимость компонентов витаминно-минерального средства.

Базовое лечение применялось в непрерывном режиме у пациенток всех групп и включало нормализацию образа жизни — рациональное питание, повышение физической активности, отказ от курения, соблюдение режима труда и отдыха. Составлялась индивидуальная диета с пониженной энергетической ценностью. Рекомендовался дробный прием пищи 5-6 раз/сут. маленькими порциями в одно и то же время. Состав рациона был представлен продуктами, содержащими сложные углеводы (злаки, фрукты, овощи), пищевые волокна, сводилось к минимуму потребление простых углеводов, насыщенных жиров, соли (до 3 г в сут.), исключались кофе, алкоголь. Повышение физической активности достигалось посредством ежедневной ходьбы на свежем воздухе в течение 30 мин. При наличии артериальной гипертензии пациентки получали стандартную антигипертензивную терапию (моксонидин 200 мкг внутрь 1 раз/сут. непрерывно) (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012г № 708н “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)).

Питьевая бальнеотерапия: прием внутрь минеральной воды “Ессентуки № 4” в объеме 180-300 мл (3 мл на 1 кг массы тела) комнатной температуры за 30 мин до еды; длительность курса составляла четыре недели, повторный курс через 3 мес.

Лечебная физкультура: в непрерывном режиме ежедневная утренняя гигиеническая гимнастика в течение 10-15 мин, тренировка мышц тазового дна (гимнастика Кегеля) (Kegel A, 1952).

Физиотерапия. Применялись комбинации преформированных физических факторов, реализуемых мультифакторной физиотерапевтической установкой “Spectra Color SPA System” (“Sybaritic Inc.”, USA, регистрационное удостоверение МЗ РФ № 97/532 от 22.05.1997). Совместимость факторов соответство-

вала приложению “Перечня необходимых медицинских услуг и процедур, отпускаемых в специализированных санаториях больному по профилю его заболевания. Методические указания” (утверждены Минздравом РФ 22.12.1999, № 99/229).

В основной группе использовалась программа, включающая сочетанное воздействие вибротерапии, полноспектральной и селективной хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии, аэроионотерапии (комплекс А). В первой группе сравнения применялось воздействие вибротерапии, мелотерапии, ароматерапии, аэроионотерапии (комплекс Б). Во второй группе сравнения комбинировались полноспектральная и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия (комплекс В).

Общая вибротерапия осуществлялась в течение 15 мин, режим вибрации с меняющейся частотой от 10 до 60 Гц и нарастающей амплитудой до 7 мм, нарастающие частоты вибрации в течение 8-10 сек. Пассивная (рецептивная) мелотерапия заключалась в применении релаксирующих мелодий в течение 30 мин. Ароматерапия: распылялись ароматические масла внутри капсулы: лаванда (*Lavandula officinalis*), фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare*). Полноспектральная хромотерапия осуществлялась в течение 30 мин, длина волны от 760 до 400 нм. Селективная хромотерапия: применялся зеленый свет в течение 30 мин, длина волны 530 нм. Аэроионотерапия — обдув лица воздухом с преобладанием отрицательных ионов в течение 30 мин. Внутри капсулы создавался индивидуальный комфортный микроклимат: температура 30-35° С, удобное контурное ложе позволяло принять расслабляющую позу. Сеансы в условиях физиотерапевтической установки “Spectra Color SPA System” проводились два раза в неделю в течение 30 мин, курс 10 сеансов. Повторный курс через 3 мес. Всего 20 процедур за время наблюдения.

Витамины и минералы. У пациенток группы контроля витаминотерапия заключалась в приеме внутрь витамина А (ретинола пальмитата) 100000 МЕ и витамина Е (альфа-токоферола ацетата) 0,1 г 2 раза/сут. в течение 30 дней, повторные курсы через 4 мес. согласно инструкции.

Пациентки основной группы и групп сравнения принимали перорально комбинацию витаминов и минералов: 22 сбалансированных компонента и кальция карбонат с холекальциферолом (витамин D3). Комбинированный витаминный препарат принимался ежедневно по 1 капсуле в сут. во время или после еды. Курс лечения 6 мес., препарат, содержащий кальция карбонат 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию — 500 мг) и холекальциферол (витамин D3) 5 мкг (200 МЕ), принимался внутрь по 1 таблетке 2 раза/сут. 1 мес., повторный курс через 3 мес.

Исследовали концентрацию фибриногена, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое

Таблица 1

Показатели системы гемостаза в группах обследованных

Период наблюдения	Основная группа, n=60		Первая группа сравнения, n=59		Вторая группа сравнения, n=66		Третья группа сравнения, n=70		Группа контроля, n=75	
	A1, n=32	A2, n=28	B1, n=30	B2, n=29	B1, n=34	B2, n=32	Г1, n=36	Г2, n=34	Д1, n=38	Д2, n=37
<b>Тромбоциты, 10<sup>3</sup>/мм<sup>3</sup>, M±m (180-320)</b>										
До лечения	285,7±2,7	286,7±2,4	284,6±2,8	287,9±2,9	286,8±3,1	284,9±2,2	285,4±2,7	287,1±2,5	285,9±2,6	285,7±2,7
Через 3 мес. лечения	274,3±2,5	283,2±2,2 <sup>#</sup>	273,7±2,7	285,7±2,4	284,6±3,2	285,8±2,6	283,7±2,2	286,6±2,8	283,9±2,9	286,7±2,4
Через 6 мес. лечения	270,7±2,7	284,7±2,4	272,6±2,8	284,9±2,9	283,7±2,5	284,4±3,2	280,9±2,7	284,9±3,0	283,6±3,2	288,7±2,8
<b>Протромбиновое время, сек, M±m (11,8-15,1)</b>										
До лечения	13,38±0,22	13,10±0,19	13,40±0,20	13,30±0,22	13,39±0,19	13,22±0,20	13,55±0,20	13,31±0,19	13,37±0,20	13,26±0,14
Через 3 мес. лечения	13,82±0,26	13,3±0,24	13,71±0,25	13,40±0,24	13,74±0,22	13,45±0,22	13,62±0,19	13,38±0,11	13,25±0,15	13,33±0,14
Через 6 мес. лечения	13,98±0,24 <sup>#</sup>	13,75±0,24	13,98±0,20 <sup>#</sup>	13,42±0,19	13,97±0,15 <sup>#</sup>	13,48±0,22	13,86±0,14	13,45±0,22	13,24±0,11*	13,2±0,16*
<b>МНО, M±m (0,84-1,15)</b>										
До лечения	0,99±0,003	0,97±0,005 <sup>o</sup>	0,99±0,003	0,98±0,003 <sup>o</sup>	0,99±0,004	0,97±0,003 <sup>o</sup>	1,0±0,004	0,98±0,003 <sup>o</sup>	0,99±0,004	0,98±0,003 <sup>o</sup>
Через 3 мес. лечения	1,03±0,004 <sup>#</sup>	0,99±0,003 <sup>o</sup>	1,02±0,002 <sup>#</sup>	0,99±0,004 <sup>o</sup>	1,02±0,003 <sup>#</sup>	1,0±0,004 <sup>o</sup>	1,01±0,003	0,99±0,004 <sup>o</sup>	0,98±0,003*	0,99±0,003 <sup>o</sup>
Через 6 мес. лечения	1,04±0,005 <sup>#</sup>	1,01±0,004 <sup>o</sup>	1,04±0,004 <sup>#</sup>	0,99±0,002 <sup>o</sup>	1,04±0,002 <sup>#</sup>	1,0±0,003 <sup>o</sup>	1,03±0,003 <sup>#</sup>	1,0±0,003 <sup>o</sup>	0,98±0,002*	0,98±0,003*
<b>Тромбиновое время, сек, M±m (12,0-18,0)</b>										
До лечения	13,7±0,17	13,4±0,14	13,8±0,16	13,4±0,14	13,7±0,15	13,5±0,12	13,8±0,14	13,3±0,12 <sup>o</sup>	13,7±0,14	13,4±0,14
Через 3 мес. лечения	13,9±0,15	13,5±0,13 <sup>o</sup>	14,0±0,17	13,4±0,15 <sup>o</sup>	13,9±0,17	13,5±0,14 <sup>o</sup>	13,8±0,16	13,4±0,11 <sup>o</sup>	13,7±0,13	13,5±0,12
Через 6 мес. лечения	14,1±0,15	13,7±0,12 <sup>o</sup>	14,0±0,13	13,5±0,13 <sup>o</sup>	14,0±0,14	13,6±0,14 <sup>o</sup>	13,9±0,15	13,5±0,14 <sup>o</sup>	13,8±0,13	13,4±0,14 <sup>o</sup>
<b>АЧТВ, сек, M±m, (24,0-35,0)</b>										
До лечения:	26,9±0,17	25,1±0,15 <sup>o</sup>	26,8±0,16	25,3±0,18 <sup>o</sup>	27,0±0,17	25,2±0,15 <sup>o</sup>	27,0±0,16	25,3±0,15 <sup>o</sup>	26,9±0,14	25,1±0,12 <sup>o</sup>
Через 3 мес. лечения	27,3±0,15	25,5±0,13 <sup>o</sup>	27,2±0,13	25,5±0,15 <sup>o</sup>	27,3±0,14	25,3±0,14 <sup>o</sup>	27,0±0,14	25,5±0,14 <sup>o</sup>	26,9±0,13*	25,0±0,13 <sup>o</sup>
Через 6 мес. лечения	27,7±0,18 <sup>#</sup>	25,9±0,13 <sup>o</sup>	27,5±0,16 <sup>#</sup>	25,6±0,18 <sup>o</sup>	27,6±0,17 <sup>#</sup>	25,5±0,16 <sup>o</sup>	27,2±0,15*	25,5±0,12 <sup>o</sup>	27,0±0,15*	25,0±0,12 <sup>o</sup>
<b>XIIIa-зависимый фибринолиз, мин, M±m (5-12)</b>										
До лечения	11,0±0,12	11,5±0,17 <sup>o</sup>	10,7±0,20	11,3±0,20 <sup>o</sup>	10,8±0,18	11,4±0,19 <sup>o</sup>	10,9±0,15	11,4±0,18 <sup>o</sup>	10,8±0,16	11,5±0,17 <sup>o</sup>
Через 3 мес. лечения	9,4±0,19 <sup>#</sup>	9,9±0,14 <sup>o</sup>	9,7±0,20 <sup>#</sup>	10,8±0,13 <sup>o</sup>	9,6±0,19 <sup>#</sup>	10,8±0,15 <sup>o</sup> *	10,3±0,16 <sup>#</sup> *	11,1±0,16 <sup>o</sup> *	10,5±0,11*	11,3±0,14 <sup>o</sup> *
Через 6 мес. лечения	8,6±0,12 <sup>#</sup>	9,2±0,14 <sup>o</sup>	8,8±0,12 <sup>#</sup>	9,7±0,16 <sup>o</sup> *	8,6±0,11 <sup>#</sup>	9,8±0,14 <sup>o</sup> *	9,8±0,19 <sup>#</sup> *	10,9±0,13 <sup>o</sup> *	10,3±0,13*	11,2±0,14 <sup>o</sup> *

Примечание: \* — p<0,05 по сравнению показателями основной группы, # — p<0,05 по сравнению с показателями до лечения, o — p<0,05 при сравнении показателей между подгруппами 1 и 2.

время), тромбиновое время, тромбиновое время в плазме крови на коагулографе “ACL 9000” (“INSTRUMENTATION LABORATORY”, США) с использованием реактивов той же фирмы, производили определение международного нормализованного отношения (МНО) по формуле:

МНО (INR) = (Протромбиновое время пациента) / Нормальное среднее протромбиновое время<sup>МИЧ (ISI)</sup>, где ISI (International Sensitivity Index of thromboplastin), он же МИЧ (Международный индекс чувствительности) — показатель чувствительности используемого тромбoplastина, стандартизирующий его относительно международного стандарта. Производилось опреде-

ление Хагеман-зависимого фибринолиза (Архипов А. Г., Еремин Г. Ф., 1985). С-реактивный белок (СРБ) определялся латексным иммунотурбидиметрическим методом.

Статистический анализ результатов исследования осуществлялся с использованием стандартного пакета программы “STATISTICA® for Windows 6.0” (“StatSoft Inc”, USA). Количественные показатели представлены в виде количества случаев (n), средней ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий средних значений определяли по t-критерию Стьюдента. Сравнение относительных показателей, характеризующих частоту определенного при-

Таблица 2

Фибриноген и СРБ в группах обследованных

Период наблюдения	Основная группа, n=60		Первая группа сравнения, n=59		Вторая группа сравнения, n=66		Третья группа сравнения, n=70		Группа контроля, n=75	
	A1, n=32	A2, n=28	B1, n=30	B2, n=29	B1, n=34	B2, n=32	Г1, n=36	Г2, n=34	Д1, n=38	Д2, n=37
Фибриноген, г/л, M±m (2,0-4,0)										
До лечения	3,9±0,04	4,1±0,05 <sup>o</sup>	4,0±0,04	4,1±0,05 <sup>o</sup>	4,0±0,05	4,1±0,05 <sup>o</sup>	4,0±0,05	4,1±0,05 <sup>o</sup>	3,9±0,05	4,1±0,05 <sup>o</sup>
Через 3 мес. лечения	3,6±0,03 <sup>#</sup>	3,8±0,02 <sup>#o</sup>	3,7±0,02 <sup>#</sup>	3,9±0,02 <sup>#o*</sup>	3,8±0,02 <sup>#</sup>	3,9±0,03 <sup>#o*</sup>	3,9±0,02 <sup>#*</sup>	4,0±0,03 <sup>#o*</sup>	3,9±0,02 <sup>*</sup>	4,0±0,02 <sup>o*</sup>
Через 6 мес. лечения	3,4±0,02 <sup>#</sup>	3,5±0,02 <sup>#o</sup>	3,4±0,03 <sup>#</sup>	3,6±0,03 <sup>#o*</sup>	3,5±0,03 <sup>#</sup>	3,6±0,02 <sup>#o*</sup>	3,6±0,03 <sup>#*</sup>	3,7±0,03 <sup>#o*</sup>	3,7±0,04 <sup>#*</sup>	3,9±0,04 <sup>#o*</sup>
С-реактивный белок, мг/л, M±m (0-5)										
До лечения	4,4±0,08	4,6±0,08 <sup>o</sup>	4,3±0,08	4,6±0,08 <sup>o</sup>	4,3±0,07	4,6±0,06 <sup>o</sup>	4,3±0,05	4,5±0,07 <sup>o</sup>	4,3±0,05	4,5±0,08 <sup>o</sup>
Через 3 мес. лечения	3,8±0,04 <sup>#</sup>	4,1±0,06 <sup>#o</sup>	3,8±0,04 <sup>#</sup>	4,3±0,08 <sup>#o*</sup>	3,8±0,04 <sup>#</sup>	4,3±0,04 <sup>#o*</sup>	3,9±0,03 <sup>#*</sup>	4,3±0,04 <sup>o*</sup>	4,1±0,05 <sup>#*</sup>	4,4±0,05 <sup>o*</sup>
Через 6 мес. лечения	3,5±0,04 <sup>#</sup>	3,7±0,07 <sup>#o</sup>	3,6±0,04 <sup>#</sup>	3,9±0,08 <sup>#o*</sup>	3,6±0,04 <sup>#</sup>	4,0±0,05 <sup>#o*</sup>	3,7±0,04 <sup>#</sup>	4,2±0,05 <sup>#o*</sup>	3,9±0,05 <sup>#*</sup>	4,3±0,05 <sup>#o*</sup>

Примечание: \* — p<0,05 по сравнению показателями основной группы, # — p<0,05 по сравнению с показателями до лечения, o — p<0,05 при сравнении показателей между подгруппами 1 и 2.

знака — непараметрическим методом по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий p<0,05.

Результаты

Изучение показателей гемостаза у женщин с КС на фоне МС исходно выявило протромбогенные изменения в коагуляционном и фибринолитическом звеньях (табл. 1). Обнаружено, что у пациенток с КС средней степени тяжести протромбогенный потенциал крови был выше по сравнению с пациентками с КС легкой степени тяжести, о чем свидетельствовали достоверно более низкие значения МНО, более высокие значения АЧТВ, ХПа-зависимого фибринолиза, данные различия между подгруппами сохранялись на протяжении всего времени наблюдения.

Количество тромбоцитов изменилось на фоне лечения малозначимо в обеих подгруппах всех групп. У пациенток подгрупп А1, В1 и В1 через 6 мес. лечения достоверно увеличилось протромбиновое время — соответственно на 4,5%, 4,3% и 4,3% (p<0,05 при сравнении с исходными показателями), различия между подгруппами не были статистически значимыми. В подгруппах Г1 и Д1 протромбиновое время увеличилось, но изменения не были достоверными. В подгруппах 2 всех исследуемых групп статистически значимых изменений данного показателя на фоне лечения не зафиксировано.

Достоверное увеличение уровня МНО, важнейшего стандартизированного показателя системы гемостаза, относительно исходного наблюдалось в подгруппах А1, В1 и В1 уже через 3 мес. лечения, а в подгруппе Г1 — через 6 мес. лечения. Среди подгрупп 2 уровень МНО через 3 мес. достоверно увеличился только в подгруппе А2, через 6 мес. достигнуто достоверное увеличение уровня МНО в подгруппе В2, В2 и Г2. В обеих подгруппах контрольной группы уровень МНО значимо не изменился.

Тромбиновое время увеличилось за время наблюдения в обеих подгруппах основной группы и групп сравнения, но различия не были достоверными. В обеих подгруппах группы контроля данный показатель оставался на исходном уровне.

У пациенток подгрупп А1, В1 и В1 через 6 мес. лечения достоверно увеличилось АЧТВ — соответственно на 3,0%, 2,6% и 2,2% (p<0,05 при сравнении с исходными показателями), различия между подгруппами не были статистически значимыми. В подгруппах Г1 и Д1 показатель АЧТВ на фоне лечения значимо не изменился. Среди пациенток с КС средней степени тяжести АЧТВ достоверно увеличилось только через 6 мес. терапии в подгруппе А2 — на 2,6% (p<0,05). В подгруппах В2, В2, Г2 и Д2 значимых изменений АЧТВ не зафиксировано.

Исходно выявлено угнетение активности фибринолитической системы у пациенток с КС на фоне МС, причем более выраженное в пациенток с КС средней степени тяжести в сравнении с пациентками с КС легкой степени. Уже через 3 мес. лечения уровень ХПа-зависимого фибринолиза достоверно снизился в подгруппе А1, В1, и В1, соответственно на 14,5%, 9,3%, 11,1% (p<0,05 при сравнении с исходными показателями). Через 6 мес. наблюдался достоверный регресс данного показателя в подгруппе А1 на 21,8%, в подгруппе В1 на 17,8%, в подгруппе В1 на 20,4%, (p<0,05 при сравнении с исходными показателями). Следует заметить, что различия между подгруппами не были статистически значимыми. В подгруппе Г1 уровень ХПа-зависимого фибринолиза тоже достоверно снизился: через 3 мес. лечения на 5,5%, через 6 мес. лечения — на 10,1% (p<0,05, при сравнении с исходными показателями), но показатель был достоверно выше в сравнении с подгруппой А1.

Среди подгрупп пациенток с КС средней степени уровень ХПа-зависимого фибринолиза достоверно снизился через 3 мес. лечения только в подгруппе А2

на 13,9%, через 6 мес. терапии регресс показателя составил 21,8% ( $p < 0,05$ ). В подгруппах Б2, В2 и Г2 статистически значимое уменьшение уровня ХПa-зависимого фибринолиза отмечено через 6 мес. терапии, соответственно, на 14,1%, 14,0% и 4,4% ( $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями), но показатель был достоверно ниже в сравнении с подгруппой А2. В обеих подгруппах группы контроля статистически значимого изменения уровня ХПa-зависимого фибринолиза не наблюдалось.

В таблице 2 отражены уровни фибриногена — маркера воспаления, связь которого с инсулинорезистентностью и другими компонентами МС в настоящее время не вызывает сомнений, и СРБ — важнейшего предиктора кардиометаболического риска. Нами обнаружено, что у пациенток с КС средней степени тяжести на фоне МС уровни фибриногена и СРБ были достоверно выше в сравнении с показателями пациенток с КС легкой степени тяжести.

Среди пациенток с КС легкой степени тяжести наиболее выраженный регресс уровня фибриногена отмечен в подгруппе А1, Б1 и В1: соответственно, через 3 мес. лечения на 7,6%, 7,5% и 7,5%, через 6 мес. лечения — на 15,4%, 14,6%, 15,0% ( $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями,  $p > 0,05$  при сравнении показателей между подгруппами). В подгруппе Г1 уровень фибриногена достоверно снизился через 3 мес. лечения на 2,5%, через 6 мес. лечения на 9,8% ( $p < 0,05$ ). Подгруппа Д1 продемонстрировала уменьшение уровня фибриногена только через 6 мес. лечения на 5,1% ( $p < 0,05$ ). Заметим, что показатели подгрупп Г1 и Д1 были достоверно выше в сравнении с показателями подгруппы А1.

Сравнительная оценка уровня уровней фибриногена в подгруппах женщин с КС средней степени показала наиболее значимый регресс показателя в подгруппе А2 через 3 мес. лечения на 7,5%, через 6 мес. лечения на 14,6% от исходного ( $p < 0,05$ ). Статистически значимое снижение уровня фибриногена наблюдалось и в подгруппах Б2, В2 и Г2: соответственно, через 3 мес. лечения на 4,9%, 4,9% и 2,5%, через 6 мес. лечения на 12,2%, 12,2% и 9,8% ( $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями). Однако в указанных подгруппах уровень фибриногена на фоне лечения был достоверно выше в сравнении с подгруппой А2. В подгруппе Д2 уровень фибриногена достоверно уменьшился только через 6 мес. лечения на 4,9%.

Среди пациенток с КС легкой степени тяжести уровень СРБ наиболее существенно снизился в подгруппах А1, Б1 и В1: соответственно через 3 мес. лечения на 13,6%, 11,6% и 11,6%, через 6 мес. лечения на 20,5%, 16,3%, 16,3% ( $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями,  $p > 0,05$  при сравнении показателей между подгруппами). В подгруппах Г1 и Д1 тоже наблюдалось статистически значимое

уменьшение СРБ — соответственно, через 3 мес. лечения на 9,3% и 4,6%, через 6 мес. лечения на 11,6% и 9,3% ( $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями), при этом в данных подгруппах на фоне терапии уровень СРБ был достоверно выше против подгруппы А1.

Анализ динамики уровня СРБ у пациенток с КС средней степени тяжести показал наиболее выраженный его регресс при применении комплекса А через 3 мес. лечения — на 10,9%, через 6 мес. лечения на 19,6% ( $p < 0,05$ ). В подгруппах Б2 и В2 уровень СРБ снизился достоверно через 3 мес. лечения равнозначно на 6,5%, через 6 мес. лечения соответственно на 15,2% и 13,0% ( $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями). В подгруппах Г2 и Д2 статистически значимый регресс уровня СРБ наблюдался только через 6 мес. лечения — на 6,6% и 4,4%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Важно, что показатель в точках контроля в подгруппах Б2, В2, Г2 и Д2 был достоверно выше по сравнению с подгруппой А2.

### Обсуждение

О сопряженности сердечно-сосудистого риска с формированием хронического провоспалительного статуса и эндотелиальной дисфункцией, характеризующейся повышением концентрации эндотелиальных вазоконстрикторов, активацией прокоагулянтного и проагрегантного звеньев гемостаза и угнетением функции антикоагулянтного, фибринолитического и антиагрегантного звеньев, у пациентов с МС убедительно доказано в большом количестве работ. Возрастная гипеоэстрогения у женщин акцентирует негативную перестройку обменных процессов и системы гемостаза, характерную для МС [8]. При разработке терапевтической стратегии известные эффекты каждого лечебного фактора соотносились с патогенетическими механизмами расстройств, характерных для КС и МС.

Безусловными базовыми компонентами лечебных комплексов явились диета и нормализация образа жизни, что согласуется как с рекомендациями экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009) [9], так и с рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов по ведению женщин в климактерии (2016) [7]. Данные литературы подтверждают необходимость применения у женщин в зрелом возрасте витаминов и минералов, которые совокупно регулируют функционирование антиоксидантной системы и тем самым реализуют цитопротективное действие, препятствуя повреждению сосудистой стенки, формированию атеросклеротических бляшек, запуску процессов тромбообразования [10].

Включение в программу питьевой бальнеотерапии было обосновано ее установленным регулирующим

щим влиянием на метаболизм. Инсулинстимулирующее действие минеральной воды при внутреннем приеме реализуется за счет активации функциональных взаимоотношений в энтероинсулярной системе. Минеральные воды повышают чувствительность тканей к инсулину, усиливают утилизацию глюкозы печенью, активируют ферменты антиоксидантной защиты, снижают уровень перекисного окисления липидов, что крайне важно для поддержания гемостатического гомеостаза. Питьевая бальнеотерапия является патогенетически оправданной у пациенток с МС и КС. Показано, что включение ее в комплексные программы реабилитации при коморбидной патологии у пациентов с МС оказывает положительное влияние на углеводный, жировой обмен, гемостаз [11].

Музыка, как ритмический раздражитель, оказывает антистрессорное действие. Ее применение в комплексном лечении больных с сердечно-сосудистой патологией повышает эффективность терапии [12]. За счет воздействия на обонятельную сенсорную систему ароматерапия модулирует деятельность эндокринной системы, снижает последствия психоэмоционального стресса [13]. Аэроионизация оказывает антистрессовое, антирадикальное, иммуномодулирующее действие, активизирует метаболизм, стабилизирует вегетативную регуляцию. Биологическое действие отрицательных аэроионов реализуется за счет передачи заряда тканям и стимуляции рецепторов кожи и слизистых оболочек, влияния на тонус парасимпатической нервной системы. Полноспектровая хромотерапия и зеленый свет посредством воздействия на зрительный анализатор, экстраокулярную фотонейроэндокринную систему, кожу способствует положительной модуляции психоэмоциональных процессов, координации биоритмов, улучшает метаболизм тканей, реологические свойства крови [14]. Основанием для использования низкочастотной вибротерапии явилась ее способность снижать сосудистый тонус, улучшать микроциркуляцию, трофику тканей за счет возбуждения механорецепторов кожи, первичных окончаний мышечных веретен, влияния на вегетативные нервные проводники [15].

Полученные результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии комплексных программ нелекарственной коррекции климактерических расстройств у пациенток с МС на показатели коагулограммы, уровень воспалительных маркеров. Применение программ с физиотерапией позволило

в большей степени улучшить состояние системы гемостаза и провоспалительный статус в сравнении с программами без физиотерапии. Важно отметить, что у женщин в периоде менопаузального перехода результаты лечения оказались лучше, чем у женщин в периоде постменопаузы. Также сравнительный анализ полученных нами показателей показал, что у пациенток с МС и КС средней степени тяжести протромбогенный потенциал крови, уровни фибриногена и СРБ достоверно выше в сравнении с пациентками с МС и КС легкой степени тяжести. У женщин с КС средней степени тяжести для достижения лучших результатов по показателям гемостаза, уровню СРБ и фибриногена потребовалось применение всего ряда физиотерапевтических факторов: вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии и аэроионотерапии.

Высокую эффективность программ с физиотерапией мы объясняем синергическим действием диетотерапии, ЛФК, бальнеотерапии, приема витаминов и минералов и ряда физиотерапевтических факторов.

### Заключение

Таким образом, для снижения протромбогенного потенциала крови и улучшения провоспалительного статуса у пациенток с КС легкой и средней степени тяжести и МС целесообразно применять комплексные программы, включающие физиотерапевтическое воздействие. Ранее начало лечения (в периоде менопаузального перехода) улучшает его результаты. У пациенток с КС среднетяжелого течения на фоне МС для поддержания гемостатического гомеостаза и снижения уровня маркеров воспаления необходимо сочетанное применение всего ряда физиотерапевтических факторов (вибротерапия, мелотерапия, аэроионотерапия, хромотерапия, ароматерапия). Стандартный подход не позволяет значительно улучшить состояние системы гемостаза и провоспалительный статус у пациенток с КС и МС.

Разработанная терапевтическая стратегия направлена на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин с климактерическими расстройствами на фоне МС, является особенно актуальной при отсутствии возможности применения МГТ пациенток с МС.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Литература/References**

1. Zavalishina SYu, Medvedev IN. Comparison of opportunities from two therapeutical complexes for correction of vascular hemostasis in hypertensives with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):15-21. (In Russ.) Завалишина С. Ю., Медведев И. Н. Сравнительная оценка терапевтических возможностей двух лечебных комплексов в плане коррекции сосудистого гемостаза у больных артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(2):15-21. doi:10.15829/1728-8800-2017-2-15-21.
2. Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VYu, et al. Metabolic Syndrome: Development of the issue, main diagnostic criteria. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018;14(5):757-64. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):757-64. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
3. Aitbaev KA, Murkamilov IT. Obesity and metabolic syndrome: pathophysiological role of gut microbiota and potential of the alternative therapy. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2017;6(3):120-30. (In Russ.) Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т. Ожирение и метаболический синдром: патофизиологическая роль кишечной микробиоты и потенциальные возможности альтернативной терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(3):120-30. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-120-130.
4. Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534:213-17. doi:10.1038/nature18309.
5. Zotova OA, Shakirova EA. Obesity and metabolic syndrome in obstetrics and gynecology. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina*. 2017;3:120-30. (In Russ.) Зотова О. А., Шакирова Е. А. Ожирение и метаболический синдром в практике врача акушера-гинеколога. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;3:120-30. doi:10.23946/2500-0764-2017-2-3-70-75.
6. Dobrohotova YuE, Ilyina IYu, Narimanova MR, Ibragimova DM. Metabolic syndrome in postmenopausal women. *Rossiiskij medicinskij zhurnal. Mat' i ditya*. 2018;1:33-8. (In Russ.) Доброхотова Ю. Э., Ильина И. Ю., Нариманова М. Р., Ибрагимова Д. М. Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде. *Российский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2018;1:33-8. doi:10.32364/2618-8430-2018-1-1-33-38.
7. Clinical recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation. Menopause and menopause in women. 2016. Russian society of obstetricians and gynecologists, Russian Association for menopause. (In Russ.) Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации "Менопауза и климактерическое состояние у женщины", 2016: Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация по менопаузе. [http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Менопауза\\_i\\_klimaktericheskoe\\_sostoyanie\\_u\\_zhenshhiny.pdf](http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Менопауза_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshhiny.pdf).
8. Nikolenko LA, Alyohin DI, Nikolenko ES. Postmenopause, metabolic syndrome and ischemic heart disease (literature review). *Problemy reproduktsi*. 2015;21(3):117-21. (In Russ.) Николенко Л. А., Алёхин Д. И., Николенко Е. С. Постменопауза, метаболический синдром и ИБС (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(3):117-21. doi:10.17116/repro2015213117-121.
9. Recommendations of experts of the all-Russian scientific society of cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision) *Prakticheskaya medicina*. 2010;44:81-101. (In Russ.) Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Практическая медицина*. 2010;44:81-101.
10. Shih EV, Mahova AA. Clinical and pharmacological aspects of using hormone-like effects of micronutrients during menopause. *Medicinskij sovet*. 2016;2:68-73. (In Russ.) Ших Е. В., Махова А. А. Клинико-фармакологические аспекты использования в климактерический период гормоноподобных эффектов миконутриентов. *Медицинский совет*. 2016;2:68-73.
11. Zhernov VA, Frolkov VK, Zubarkina MM. The mechanisms underlying the therapeutic effects of reflexotherapy and drinking mineral waters in the patients presenting with metabolic syndrome. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2017;94(2):36-41. (In Russ.) Жернов В. А., Фролков В. К., Зубаркина М. М. Механизмы лечебного действия акупунктуры и питьевых минеральных вод при метаболическом синдроме. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2017;94(2):36-41. doi:10.17116/kurort201794236-41.
12. Yakupov EhZ, Nalbat AV, Semenova MV, Tlegenova KA. Music therapy as an effective method of neurorehabilitation. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii*. 2017;5:14-21. (In Russ.) Якупов Э. З., Налбат А. В., Семенова М. В., Тлегинова К. А. Эффективность музыкотерапии в реабилитации больных инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;5:14-21. doi:10.17116/jnevro2017117514-21.
13. Shutova SV. Aromaterapy: physiological effects and possible mechanisms (literature review). *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2013;4(1):1330-6. (In Russ.) Шутова С. В. Ароматерапия: физиологические эффекты и возможные механизмы (обзор литературы). *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2013;4(1):1330-6.
14. Physiotherapy and balneology. Ed. Bogolyubov VM. M.: Izdatel'skij dom BINOM, 2018. p. 408. (In Russ.) Физиотерапия и курортология. Книга I. Под ред. Боголюбова В. М. М.: Издательский дом БИНОМ, 2018. с.408. ISBN 978-5-9518-0273-6.
15. Ivanova IV. Effect of vibro-thermo-aromatherapy on seniors organism during the treatment of combined pathology of circulatory system and the musculoskeletal apparatus. *Klinicheskie i fundamental'nye aspekty gerontologii*. Samara: Samarskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. 2015:160-3. (In Russ.) Иванова И. В. Влияние вибро-термо-ароматерапии на организм пожилого человека в процессе лечения сочетанных патологий сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата. *Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии*. Самара: Самарский государственный медицинский университет. 2015:160-3. ISBN 978-5-91830-094-7.